

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten
und dem Kariesforschungsinstitut
an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Die Wirkung verschiedener Tetracyclinpräparate
auf das permanente Wachstum der Rattenincisivi**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Wolfgang Mayer
Zahnarzt
aus Leonberg/Württ.

Mainz 1973

1974

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
und dem Kariesforschungsinstitut
an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE WIRKUNG VERSCHIEDENER
TETRACYCLINPRÄPARATE
AUF DAS PERMANENTE WACHSTUM
DER RATTENINCISIVI

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

WOLFGANG MAYER

Zahnarzt

aus Leonberg / Württ.

Mainz 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. Dr. W. Ketterl
Referent: em. Prof. Dr. Dr. M. Herrmann
Korreferent: Professor Dr. Dr. W. Ketterl
Tag der mündl. Prüfung: 10.4.74

Meinem Vater in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
1. Geschichte des Tetracyclins und seine Fluoreszenz	2
2. Über die Tetracyclinbedingten Nebenwir- kungen	3
a) auf den Gesamtorganismus von Tier und Mensch	3
b) auf die Entwicklung des Gebißsystems von Mensch und Tier	6
c) unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Rattengebiß	11
3. Allgemeine Untersuchungen über das Wachstum der Rattennagezähne	12
4. Einwirkung des Tetracyclins speziell auf das Wachstum der Rattenincisivi	13
5. Verschiedene Tetracycline und ihre Wirkung	14
6. Literatur zur Versuchsmethodik	15
a) Zeitintervall und Dosierung	15
b) Meßmethodik	18
c) Narkosemittel	19
III. Eigene Versuche	20
1. Problemstellung	20
2. Material und Methodik	20
3. Statistische Auswertungsmethode	30
4. Ergebnisse	31
IV. Diskussion	41
V. Zusammenfassung	46
VI. Literaturverzeichnis	48

I. EINLEITUNG

Der Rattennagezahn ist ein permanent wachsender Zahn. Oberer und unterer Schneidezahn wachsen verschieden schnell. Das Wachstum kann man durchschnittlich mit 0,3 - 0,4 mm pro Tag angeben. Es ist altersabhängig.

Daß die Behandlung von Tieren mit irgendwelchen Medikamenten die Störung der normalen Lebensabläufe zur Folge hat, ist nicht von der Hand zu weisen. Inwieweit andere Lebensumstände das Wachstum generell beeinflussen, ist oftmals erörtert worden.

Auf Anregung von Herrn Professor Dr. Dr. M. Herrmann habe ich mir zur Aufgabe gestellt zu klären, inwieweit Tetracyclingenaben das Wachstum der permanent wachsenden Rattenincisivi verändern.

Die Versuche wurden an Osborne-Mendelratten mit den Tetracyclinderivaten Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (Reverin) und Oxytetracyclin (Terramycin in Form von Terravenös) durchgeführt. Die Dosierung wurde mit 50 mg/kg Körpergewicht als Dosis tolerata, mit 100 mg/kg und 200 mg/kg als Abgrenzung der mittleren tödlichen Dosis gewählt.

Das Behandlungsintervall betrug 72 Stunden. Dabei wurden alle vier Incisivi mit einem Diamantrad markiert, mit Hilfe einer Schieblehre mit Noniuseinteilung gemessen, das Tier gewogen und der Wirkstoff intraperitoneal appliziert.

Die Behandlungen wurden unter Narkose durchgeführt.

II. L I T E R A T U R

1. Geschichte des Tetracyclins und seine Fluoreszenz

Mit der Entdeckung der Tetracycline erhielt die Medizin neben Chloramphenicol eine neue Breitspektrum Antibiotikagruppe. Sie wurden aus Streptomycesarten isoliert, teilweise halb-synthetisch oder rein synthetisch hergestellt.

Zur Tetracyclingruppe zählen wir die Folgenden:

Aureomycin = Chlortetracyclin (1947 B.M. Duggar)

Terramycin = Oxytetracyclin (1949 A.C. Finley)

Achromycin = Tetracyclin (1953 J.H. Boothe u. Mitarb.)

Ledermycin = Demethyl-chlor-tetracyclin

(1957 Mc. Cormick u. Mitarb.)

Reverin = Pyrrolidino-methyl-tetracyclin

(1958 E. Seidel u. Mitarb.)

Weitere Abkömmlinge dieser Gruppe sind synthetisiert und in der Praxis verwendet worden

(näheres siehe B r u n n e r und M a c h e k (1962)).

Die Tetracycline bilden in kalzifizierenden Hartgeweben insbesondere den Zähnen einen Dauerkomplex, welcher im ultravioletten Licht eine goldgelbe Fluoreszenz zeigt. Das heißt, daß die Tetracyclinverbindung aufgenommenes kurzwelliges Erregerlicht unter Verlängerung der Wellenlänge als Fluoreszenzlicht wieder auszustrahlen vermag.

Die Fluoreszenz der Tetracycline darf jedoch nicht mit der bestehenden primären Eigenfluoreszenz des Zahnschmelzes verwechselt werden.

Durch den Vergleich der Ultraviolett-Spektren konnten W a l l m a n n u. H i l t o n (1962) bei 270 μ den für Tetracyclin charakteristischen Absorptionsstreifen nachweisen.

2. Über die tetracyclinbedingten Nebenwirkungen

a) auf den Gesamtorganismus von Tier und Mensch

Seitdem es D u g g a r 1947 gelang, das Aureomycin aus dem Strahlenpilz *Streptomyces aureofaciens* zu isolieren, beschrieben erst 10 Jahre später wohl als erster F i l i p p i und M e l a (1957) die Teratogenität von Tetracyclin. Sie berichten, daß bei langdauernden und hohen Gaben von Tetracyclin bei Rattenmüttern eine Embryopathie in Form von Gaumenspalten, Mikrognathien und Verkürzung der Extremitäten gefunden wurde.

1959 fanden B e v e l a n d e r et al., daß bei einer Injektion von 2,5 - 5 mg Tetracyclin in den Dottersack von Hühnerembryonen eine Wachstumsverzögerung einhergehend mit Mineralisationsstörung und Verformung der Knochen auftrat.

B e v e l a n d e r et al. berichteten 1960 über Versuche an Seeigellarven, die in mit Tetracyclin versetztem Wasser gehalten wurden. Bei geringen Konzentrationen wurde kaum eine Wachstumshemmung beobachtet. Bei höheren hingegen waren ganze Gewebsabschnitte mißgebildet.

B u y s k e , E i s n e r und K e l l y (1960) fütterten zwei Jahre lang Ratten mit kleinen Dosen Tetracyclins, insgesamt bis zu 696 mg/kg und Tier, und fanden, daß sich, ausgenommen einer Gelbfärbung der Zähne, keine abnormale Entwicklung zeigte.

Auch S t o r e y (1963) machte Versuche an Ratten. Bei einer intraperitonealen Dosis Tetracyclin von 250 mg/kg und Tag war die Mortalität der Ratten hoch. Die Überlebenden verloren an Gewicht. Nachdem er mit der Applikation aufhörte, erhielten sich die Tiere nur sehr zögernd.

O w e n (1963) führte Versuche an 7 Wochen alten Hunden durch, denen Tetracyclin, Chlortetracyclin und Oxytetracyclin in unter-

schiedlicher Dosierung verabreicht wurden.

Im ersten Experiment erhielten die Tiere jeweils 250 mg Tetracyclin, Oxytetracyclin und Chlortetracyclin, welches einer Anfangsdosis von 50 mg/kg Körpergewicht, später einer Dosierung von 25 mg/kg entspricht.

Im zweiten Experiment bekamen Hunde 300 mg/kg und Tag. Dies bedeutet die 6-fache therapeutische Dosis.

Das Ergebnis des ersten Versuchs bei therapeutischen Dosen zeigte bei den Tieren eine ständige und normale Gewichtszunahme. Ähnlich stetig war das Wachstum des Femurknochens. Das zweite Experiment ergab bei den mit Tetracyclin und Oxytetracyclin behandelten Tieren ebenfalls eine normale Entwicklung. Lediglich bei den mit Chlortetracyclin versorgten Tieren war eine Wachstumshemmung zu verzeichnen, die sich in einer minderen Gewichtszunahme und geringerem Femurlängenwachstum ausdrückte. Nach Absetzen von Chlortetracyclin verlief das Wachstum wieder schneller.

F i n d l a y und S t e e l (1961) benutzten 10 mg Achromycin in 0,5 ml Wasser gelöst, um das Wachstum des Mandibularknochens der Ratten zu messen. Dabei bezeichneten sie die Höhe der Dosis als nicht kritisch.

G a b k a und T i e t z e (1971) erklärten bei Versuchen an Kaninchen die Dosierung von ca. 85 mg/kg/die Demethylchlortetracyclin als zu hoch. Dabei starben Tiere an einer Gastroenteritis, da die hohe Antibiotikadosis eine Änderung der bakteriellen Flora des Verdauungstraktes nach sich zog.

E g e r et al. (1965) haben bei ihren Untersuchungen über Tetracyclinablagerung in den Zähnen bei Ratten entdeckt, daß sich junge wachsende Tiere durch Zugabe von Revcrin besser entwickeln.

Auch das Längenwachstum der Knochen erwies sich als günstiger. E g e r weist darauf hin, daß diese Umstände bei der Aufzucht von jungen Tieren ausgenutzt werden.

R ö m e r (1966), der mit Tetracyclin, Oxytetracyclin, Reverin, Chlortetracyclin und Dimethylchlortetracyclin in einer Dosierung von 20 mg/kg an Meerschweinchen arbeitete, konnte bei seinen Versuchen keine Gewichtsabnahme bzw. Wachstums-
hemmungen, aber auch keine ausgesprochenen Wachstumsstimulierungen beobachten.

R a u s c h e r (1969) hingegen kommt zu dem Ergebnis, daß junge Mäuse, die Reverin über die Muttermilch erhielten, eine stärkere Gewichtszunahme verzeichneten. Den Muttertieren wurden 40 mg/kg Reverin gegeben.

Durch Zusatz von 0,002 % Aureomycinhydrochlorid zur Nahrung fand R u s h t o n (1955) als Nebenergebnis heraus, daß das Gewicht bei seinen Hamstern ein klein wenig geringer war als bei den Tieren, die kein Tetracyclin verabreicht bekamen.

Nicht nur bei Tieren, sondern auch am Menschen konnten Beobachtungen gemacht werden, daß sich nach Tetracyclingaben Wachstumsveränderungen zeigten (1964).

Nach Berichten B e v e l a n d e r s (1964) verringerte sich das Femurlängenwachstum bei 30 mit Tetracyclin behandelten frühgeborenen Kindern auf 0,08 - 0,12 mm/die. Nach Be-
endigung der Applikation erreichte es höhere Werte als normal, nämlich 0,17 - 0,25 mm pro Tag.

K i e n i t z (1965) berichtet von Nieren- und Leberschäden infolge Überdosierung i.v. verabreichter Tetracycline und M a s o n (1962) von Mißbildungen der Körperglieder bei Kleinkindern.

M e n n i e (1962) beschreibt einen Fall, in dem eine Mutter im frühen Stadium der Schwangerschaft 12 x 250 mg Tetra-

cyclinkapseln wegen akuter Bronchitis erhielt. Die Patientin wurde von einem Baby mit Mißbildungen beider Hände entbunden.

K e i l (1970) wirft die Frage auf, inwieweit und unter welchen Umständen Tetracyclingaben als auslösender Faktor von Gaumenspalten verantwortlich gemacht werden können.

b) auf die Entwicklung des Gebißsystems von Mensch und Tier

Weitaus mehr Autoren berichten über Veränderungen am menschlichen Gebiß.

S h w a c h m a n und S c h u s t e r (1956) fanden bei einem Patientengut von 300 Kindern, die über ein Jahr mit Chlor-tetracyclin und Oxytetracyclin behandelt wurden, in 5 % der Fälle Verfärbungen an den Milchzähnen.

S t e w a r t (1968) hingegen rät zur Applikation von Oxy-tetracyclin, da dies am wenigsten Verfärbungen hervorruft.

W a l l m a n und H i l t o n (1962) standen 50 Kinder zur Untersuchung zur Verfügung. Sie alle wurden während ihrer ersten Lebenstage mit Tetracyclinen behandelt. Bei späteren Untersuchungen stellte sich heraus, daß 46 der Kinder verfärbte Zähne hatten, davon wiederum hatten 23 Patienten nicht nur Verfärbungen, sondern auch Mißbildungen der Milchzähne.

Die schlimmsten Zahnveränderungen fand man bei denen, die die höchste Gesamtdosis pro kg Körpergewicht erhielten.

W a l l m a n kommt zu dem Schluß, daß die Behandlungsdauer weniger wichtig zu sein scheint, als vielmehr die Gesamtdosis.

Vom Zeitpunkt sowie von der Dauer der Tetracyclinmedikation ist die Lokalisation der nachweisbaren Zahnverfärbungen abhängig, glauben K ü n z e l und R u n k e l (1964).

Weiterhin scheint deren Befund mitteilenswert, daß sich bei den von ihnen beobachteten fünf Kindern mit tetracyclinbedingten Zahnverfärbungen, mit einer Ausnahme, kariesfreie Milchgebisse zeigten. Sie führen diese Erscheinung darauf zurück, daß in vielen Fällen eine allgemeine Störung vorlag, die nicht ohne Einfluß auf den Mineralstoffwechsel war, und den Einsatz eines Antibiotikums notwendig machten.

W a l l m a n und H i l t o n (1962) hingegen nehmen an, daß verfärbte Zähne allgemein kariesanfälliger sind.

Auch W e y m a n (1966) zeigte an 41 Kindern, teils durch fluoreszenz-mikroskopische Aufnahmen belegt, daß für den Kariesprozeß ein breites eingelagertes Tetracyclinband im Dentin kein Hindernis darstellt.

Außerdem bestätigt W e y m a n in einer späteren Veröffentlichung (1968) eine normale Kariesanfälligkeit der verfärbten Zähne bei mit Tetracyclin behandelten Kindern.

K i e n i t z (1965, 1966) bezeichnet die Gelbfärbung nach Tetracyclinen als ein kosmetisches Problem, wohingegen Schmelzdefekte eine erhöhte Kariesanfälligkeit bedeuten.

H a r c o u r t et al. (1962) fanden, daß keine Hypoplasie oder Verfärbung sichtbar sein muß. Erst mikroskopisch läßt sich manchmal eine Tetracyclinmedikation mit Schäden nachweisen.

Die Zeit der Tetracyclinmedikation ist verantwortlich für die Zahnveränderungen, meint S c h a r f (1967) und fährt fort: "Befindet sich während der Mineralisationsphase Tetracyclin in der Mutterlauge, so wird es als Calciumtetracyclinkomplex im selben Verhältnis wie Calcium in das Mineral eingebaut. Da ein Umbau nicht mehr stattfindet, erfolgt der Durchbruch des Zahnes mit der tetracyclingeschädigten Zone."

Auf etwa ein Drittel der physiologischen Härte sei die Härte im Schmelz herabgesetzt. Hierin sei der Grund für Zahnschäden bei Tetracyclinmedikation zu suchen.

Exakte Zahlen, die zu Zahnveränderungen führen, nennt S t a u f f e r (1967). Anzahl und Schwere der Zahnveränderungen waren nicht direkt proportional der Gesamtdosis pro kg Körpergewicht. Die geringste Dosierung, die schwere Zahnveränderungen nach sich zog, betrug 17 mg/kg, die höchste Dosierung ohne Veränderungen betrug 55 mg/kg Körpergewicht. S t a u f f e r nennt auch das Zeitintervall, in dem keine Tetracyclinmedikation erfolgen sollte. Während der Dentifikation der Milchzähne und der bleibenden Zähne, d.h. in der Zeit, in die die Verkalkung von Schmelz und Dentin fallen, sind Tetracycline zu vermeiden. Da die röntgenologisch feststellbare Mineralisation der Milchzahnkronen im 4. Schwangerschaftsmonat bereits sichtbar ist, die der bleibenden Zähne, die kosmetisch am meisten ins Gewicht fallen (Schneide- und Eckzähne) mit 4 - 5 Jahren abgeschlossen ist, empfiehlt S t a u f f e r die Tetracyclinmedikation vom 4. Schwangerschaftsmonat bis zum 5. Lebensjahr zu unterlassen. Hierbei spielt jedoch der Indikationsgrad eine wesentliche Rolle.

K e i l (1965) sprach von einem Absehen einer Tetracyclinbehandlung bis ebenfalls zum 5. Lebensjahr, um, wie er es nannte, eine Tetracyclin-Xanthodontie zu vermeiden.

K l i n e et al. (1964) gaben Aufschluß über die transplacentare Wirkung verschiedener Tetracyclinderivate auf die Zähne in 13 angeführten Fällen.

1970 trat A n t a l o v s k a et al. den statistisch gesicherten Beweis einer erhöhten Kariesanfälligkeit bei betroffenen Zähnen an. Aus einer Anzahl von 110 fünfjährigen Kindern, die in ihren ersten Lebensjahren mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 196,9 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin

parenteral oder per os behandelt wurden, stellten sie bei 28 Kindern makroskopisch keine, bei 58 eine sichtbare Verfärbung und bei 23 Kindern außer einer Verfärbung noch Schmelzhypoplasien fest. Zur Intensität der Nebenwirkungen der Tetracycline in wachsenden Zähnen, die in Fluoreszenz, Verfärbung und mikroskopischen bzw. makroskopischen Kalzifikationsstörungen besteht, sagt A n t a l o v s k a folgendes: "Die Intensität der Veränderungen wird von der Menge des in Wachstumszonen retinierten Antibiotikums bestimmt, die von der Gesamtdosis, von dem Tetracyclin-Präparat und der Entwicklungsperiode der Gewebe abhängt, außerdem vom Allgemeinzustand und der Grundkrankheit des Kindes.

Im Jahre 1971 veröffentlichte B e r g e r ein Untersuchungsergebnis an 257 Kindern, von denen 142 Kinder vom ersten Lebenstag bis zum 5. Lebensjahr mit Tetracyclin behandelt worden waren und 115 Kinder als Kontrollgruppe dienten. Das Resultat ergab folgende Werte: Aus der Tetracyclingruppe waren 7 Fälle mit Verfärbungen, 5 mit Schmelzhypoplasien und Verfärbung, und 8 Fälle mit unverfärbten Schmelzhypoplasien gefunden worden.

B e r g e r kam zu dem Schluß, daß Zahnveränderungen erst bei Gaben nach dem 3. Lebensmonat vorkommen und daß darüber hinaus die Schwere der Veränderungen von der Gesamtdosis pro kg Körpergewicht abhängt. Diese Veränderungen traten bereits bei einer Gesamtdosis von 100 - 250 mg/kg auf.

Die verschiedensten Untersuchungen über die Einwirkung und Einlagerung von Tetracyclinen beim tierischen Gebiß wurden durchgeführt, da sie sich fluoreszenzmikroskopisch nachweisen lassen.

A n t o l o v s k a (1964) applizierte an Hunden Oxytetracyclin, Chlortetracyclin und Tetracyclin über einen längeren Zeitraum.

Im Anschluß daran wurden die Tiere getötet. Nach 12 Monaten erfolgte eine Nachuntersuchung der Zähne, welche zeigte, daß diese ihre ursprüngliche Fluoreszenz in fast unverändertem Grad beibehalten hatten.

F r e r k (1964) fand an Meerschweinchen unter anderem bereits 30 Min. nach einer intraperitonealen Injektion eine schwache spezifische Fluoreszenz, nach 60 Min. eine Einlagerung in der innersten Dentinschicht.

K e i l et al. (1963) benutzten Tetracyclin als Tracersubstanz und erkannten beim Meerschweinchennagezahn ein kontinuierliches Wachstum, das nicht in Schüben erfolgt, da der Abstand der eingelagerten Tetracyclinringe jeweils der gleiche war.

O w e n (1961) wies in der Sequenz der Ringe z.B. einen behandlungsfreien Sonntag nach, an dem keine Injektion erfolgte.

Bei einem Kalb eröffnete A n t a l o v s k a (1968) artifizuell die Pulpa, bedeckte sie mit Calxyl und Phosphatzement und injizierte 250 mg Tetracyclin i.v. Nach einer weiteren Injektion entwickelte sich neues Dentin.

R a u s c h e r (1969) stellte Untersuchungen am Molarenwachstum der Maus an. Er benutzte Reverin als Markierung in den Zähnen. Mit Hilfe der Fluoreszenzstreifen, die sich in Ringen äußerten, konnte er das Dentindickenwachstum nachweisen. Ebenso bestimmte er die Durchbruchzeiten der Molaren in die Mundhöhle. Er wies bei den meisten seiner Versuchsreihen nach, daß Gewichtszunahme, Durchbruch der Molaren und Dentindickenwachstum nicht in signifikanter Weise hervortraten.

K e i l (1970) führte in seiner Arbeit das Tetracyclin als vortreffliches Mittel an, um die Zahnerneuerung bei Selachiern untersuchen zu können.

c) unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Rattengebiß

Auch an Ratten wurden Versuche unternommen, die über den Verbleib und den Ort der Einlagerung des Tetracyclins Aufschluß geben sollten.

Nach A n t a l o v s k a (1967) werden die Tetracycline in Wachstumszonen abgelagert, nachweisbar durch die Fluoreszenz der Substanz. Sie ist in den Zähnen intensiver als im Knochen. Der Tetracyclinkomplex wird aus den Schneidezähnen schneller als aus dem Knochen eliminiert, wie sich durch quantitative Analyse bestätigen läßt.

Durch eine weitere Versuchsanordnung an Ratten findet sie, daß die Spiegelwerte in der Pulpa nach einer mittleren Dosis von 50 mg/kg bis zu 70 Stunden, nach einer hohen Dosis von 250 mg/kg bis zu 96 Stunden in der Pulpa nachzuweisen sind. Die höchsten Werte wurden nach 48 Stunden gemessen.

Nach H e l w i g (1970) liegen die Serumhalbwertzeiten nach i.v. Gabe für Reverin und Terravenös bei über 24 Stunden, bei Tetracyclin bei 12 Stunden. Entsprechend der Halbwertzeit kann es bei wiederholter Gabe zur Kumulation kommen.

W e h s e (1968), der die Einwirkung des Tetracyclins auf das Zahnsystem der Ratte experimentell untersuchte, fand, daß sich schon bei der niedrigsten Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag Chlortetracyclin-Hydrochlorid noch nach einem Jahr in permanent wachsenden Incisivi eine unregelmäßig mineralisierte Prädentinschicht zeigt. Dies ließe eine irreparable Schädigung des Keimzentrums des Schneidezahnes vermuten. Ob damit auch das Zahnwachstum beeinträchtigt sei, könne erst anhand weiterer Untersuchungen geklärt werden.

3. Allgemeine Untersuchungen über das Wachstum der Rattennagezähne

1953 veröffentlichte H e r r m a n n eine Arbeit über das Wachstum der Rattennagezähne. Er erkannte, daß das Zahnwachstum gleich der Abrasion ist. Er kürzte die Zähne und erhielt eine Wachstumssteigerung von 67 - 90 % bei unteren und 101 - 123 % bei oberen Schneidezähnen. Durch die Messung dieser Zuwachsraten war eine ausgezeichnete Methode zur Nachprüfung physikalischer und chemischer Einwirkungen auf ein Versuchstier gefunden worden. Die Messung erfolgte alle 3 - 4 Tage durch Anbringen von Strichmarken, wie sie an späterer Stelle noch eingehender beschrieben werden.

In dieser Veröffentlichung findet man Hinweise auf Schwankungen der Wachstumsgeschwindigkeit durch äußere Umstände (Jahreszeit, Kostzusammensetzung, Stallverhältnisse und vieles mehr).

Experimentelle Untersuchungen und Veröffentlichungen über das Rattenzahnwachstum beeinflusst durch Ultraschall (H e g e r l 1963, H e r r m a n n 1953) und Röntgenstrahlen (B r a u n 1957) folgten.

R o z e i k (1955) wies nach, daß das Wachstum nach Xerostomie nicht beeinträchtigt ist.

F e s s e l e r und Z i l z (1969) konnten keine Schädigung der Zähne und des Parodonts durch das Ultraschallgerät Cavitron bei sachgemäßer Anwendung nachweisen.

4. Einwirkung des Tetracyclins speziell auf das Wachstum der Rattenincisivi

Genaue Zahlen über das Wachstum der Incisivi bei Ratten, die Tetracyclin erhielten, veröffentlichte A n t a l o v s k a (1966). Der Zuwachs der oberen Zähne wird mit 2,1 mm, der der unteren mit 2,8 mm pro Woche angegeben. Das entspricht einem täglichen Wachstum von 0,3 mm der oberen und 0,4 mm der unteren Incisivi. Dies bedeutet gegenüber dem Wachstum bei Tieren ohne Medikation weder Hemmung noch Stimulierung. In dieser Veröffentlichung fehlt allerdings die Mitteilung über die Art der Markierung, den Meßvorgang, wieviel Tetracyclin und vor allem welches Tetracyclinderivat die Tiere erhielten. In einer anderen Veröffentlichung nennt A n t a l o v s k a (1967) die gleichen Wachstumsraten, auch ohne nähere Angaben. Dieses Wachstum führt dazu, daß innerhalb 10 Wochen der durch eine Injektion eingelagerte Tetracyclinkomplex aus dem Zahn ausgestoßen ist, was durch die ständige Abrasion bedingt ist.

E g e r et al. (1965) stellten Untersuchungen über das Wachstum der oberen Incisivi an. Eine Länge wurde von der äußersten lingualen Kante des Alveolarfortsatzes bis zur Zahnschmelzspitze mittels Röntgenkontaktaufnahme gemessen. Das Ergebnis zeigte eine 5-%ige statistisch signifikante Verkürzung und 8 %ige Verdickung. Es stellt sich hierbei jedoch die Frage, ob durch die Verkürzung nicht eine Bißsenkung manifest wurde.

S t ü b e n und K n o t h e (1965) konnten in ihren Versuchen genaue Wachstumswerte ermitteln. Sie benutzten hierzu jeweils 4 adulte Ratten, denen 25 mg/kg Tetracyclinhydrochlorid i.m. in 2- und 4-tägigem Abstand injiziert wurden. Bei der Gruppe, die in 2-tägigem Abstand behandelt wurde, trat nach einer Wachstumsverzögerung nach der 1. Injektion eine deutliche Zunahme des Längenwachstums hervor, welches sich 10 Tage nach der letzten Injektion auf normale Raten einpendelte. Der Wachstumsüberschuß betrug 0,73 mm pro Injektion.

Bei der anderen Gruppe zeigte sich nach der 1. Injektion ebenfalls eine Wachstumshemmung. Danach erfolgte ein Wachstumsüberschuß von 0,64 mm pro Injektion. S t ü b e n und K n o t h e kommen zu dem Ergebnis, daß ein verstärktes Wachstum eintritt, wenn das Tetracyclin in therapeutischen Dosen verabreicht wird.

5. Verschiedene Tetracycline und ihre Wirkung

A n t a l o v s k a (1966) untersuchte an Ratten die Einwirkung verschiedener Tetracyclinderivate, wie Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin, verschiedener Dosierung, ebenso die Art der Applikation und nach Langzeitbehandlung. Sie kam zu dem Ergebnis, daß nach einer hohen Dosis die Fluoreszenz intensiver, der Ort der Einlagerung der Fluoreszenzlinien jedoch derselbe war. Im Schmelz, der zur Zeit der Applikation schon kalzifiziert war, konnte keine Tetracyclin-Ablagerung beobachtet werden. Nach oraler Anwendung war die Intensität der Fluoreszenz schwächer als nach Injektionen. Die Ablagerung des Antibiotikums ist abhängig vom Präparat selbst, von der Gesamtdosis und der Art der Applikation.

In einer späteren Veröffentlichung fand A n t a l o v s k a (1967) die niedrigsten Spiegelwerte nach Chlortetracyclin, die mittleren nach Oxytetracyclin, die höchsten nach Tetracyclin. Der Vergleich von hartem Zahngewebe mit Knochengewebe zeigte bei den Zähnen höhere Antibiotikumswerte mit schnellerem Absinken.

H a s l e r und M i t c h e l l (1968) nahmen bei ihren Versuchen das noch relativ junge Doxycyclin auf und wiesen die stärkste Fluoreszenz bei Dimethylchlortetracyclin und die schwächste bei Doxycyclin nach.

6. Literatur zur Versuchsmethodik

a) Zeitintervall und Dosierung

K e i l (1966) gab in seinen "Grundzügen der Odontologie" Tabellen über das genaue Austreibungswachstum von Schneidezähnen bei Nagern an. Dieses betrage bei Albinoratten (*rat-tus norwegicus*) im praeadulten Stadium für den Oberkiefer ca. 0,27 mm, für den Unterkiefer ca. 0,4 mm pro Tag; im adulten Stadium dagegen ca. 0,31 mm für den Oberkiefer und 0,44 mm/Tag für den Unterkiefer.

Zuwachs und Abnutzung halten sich beim adulten Tier ziemlich die Waage. Beim Jungtier dagegen findet man ein rasch ansteigendes Wachstum, bis ein funktioneller Kontakt mit dem Antagonisten besteht.

Eine Kürzung, wie sie H e r r m a n n (1953) angegeben hat, konnte bei vorliegendem Versuch nicht vorgenommen werden, da dadurch ein normales physiologisches Wachstum nicht mehr gegeben wäre.

Die Versuche wurden an praeadulten Tieren durchgeführt, da nach K e i l in dieser Entwicklungsphase Oberkiefer- und Unterkieferzähne im Verhältnis annähernd gleichen Wachstumsanstieg von 0,11 mm Differenz haben (siehe Abb. S. 16).

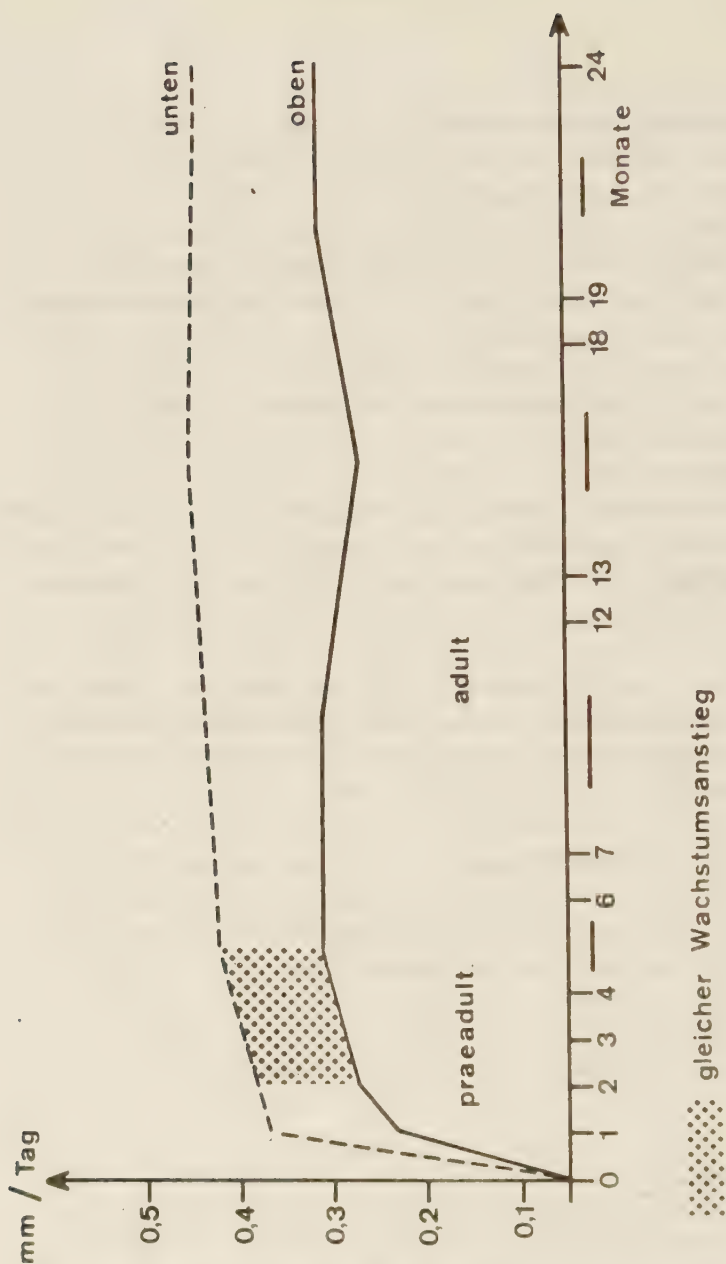


Abb. 1: Wachstumskurven der Nagezähne der weißen Ratte, modifiziert nach Keil (Grundzüge der Odontologie 1966).

F r e e r k (1964) behauptete, daß im allgemeinen die Serumspiegelwerte nach 12 - 20 Stunden auf therapeutisch unwirksame Werte absinken, und aus diesem Grunde die Abstände der einzelnen Applikationen 6 - 8 Stunden nicht überschreiten sollen, was sich mit den Veröffentlichungen von A n t a - l o v s k a (1968, 1970) fast deckt.

Der Gewebsspiegel in der Zahnpulpa hingegen fiel bei einer Dosierung von 50 mg/kg nach 72 Stunden auf Null, bzw. von 250 mg/kg nach 72 Stunden um über 2/3 des Wertes, nach 96 Stunden auf Null ab.

K i e n i t z (1965) bezeichnete die Gesamtdosis von 1200 mg/kg Körpergewicht für Oxytetracyclin als toxische Dosis, die bei Ratten Wachstumshemmung hervorrufen. Die Therapiedauer spielte dabei keine Rolle.

H e r r m a n n (1953) gab an, daß es günstig sei, eine tägliche Messung durchzuführen. Dazu wäre es allerdings für vorliegenden Versuch nötig, die Tiere jeden 3. Tag über einen Zeitraum von vier Wochen zu narkotisieren. Dabei sind Organschädigungen zu befürchten.

S t ü b e n und K n o t h e (1965) wählten ein zwei- und viertägiges Intervall. Dabei schien eine Wachstumsstimulierung deutlicher hervorzutreten, wenn das Tetracyclin in kürzeren Zeitintervallen appliziert wird.

Auf Grund oben angeführter Argumente und im Hinblick auf die Spiegelwerte wurde der zeitliche Abstand zwischen den Narkosen, Messungen und Injektionen auf 3 Tage festgelegt.

b) Meßmethodik

R a u s c h e r ' (1969) führte Dentindickenmessungen der Oberkiefer- und Unterkiefer-Molaren der Maus sowohl im Durchlicht, als auch im UV-Licht mit Hilfe eines Meßokulars an Sagittalschnitten durch. Schnitte wurden unterhalb einer Fissur angefertigt, um an möglichst homologen Dentinbezirken messen zu können. Daß dieser Methodik nur ein relativer Erfolg beschieden war, räumte R a u s c h e r selbst ein.

E g e r et al. (1965) stellten ihre Wachstumsmessungen am Nagezahn folgendermaßen an. Mit Hilfe der Röntgenkontaktaufnahme und einer Schieblehre wurde die Länge von der äußersten lingualen Kante des Alveolarfortsatzes bis zur Zahnspitze und die Breite in der Mitte der Linie jeweils rechts und links gemessen.

Eine andere Meßweise gaben S t ü b e n et al. (1965) an. Sie injizierten den Vitalfarbstoff Alizarin (alizarinsulfosaures Natrium 1-%ig in physiologischer Kochsalzlösung, 2 ml/100 g Ratte) subcutan in zweitägigem Abstand. Da der Autor gleichzeitig die mechanische Messung anwandte, stellte sich heraus, daß Alizarin das Längenwachstum negativ beeinflusste. Dieser Vitalfarbstoff schied somit zur Wachstumsmessung aus. Zur mechanischen Messung brachte er eine 15 µ breite Kerbe an und griff die Strecke Meßmarke - Gingiva ab.

F e s s e l e r und Z i l z (1969) hielten sich an die schon 1953 von H e r r m a n n angegebene Methode. Nach Straffung der Gingiva ließ sich der Epithelansatz am Zahn deutlich darstellen. In Höhe der Zahnfleischpapille wurde mit einem feinen linsenförmigen Diamantrad eine Einkerbung senkrecht zur Zahnachse im Schmelz angebracht. Es mußte unbedingt vermieden werden, den Epithelansatz zu beschädigen, daß bei der nächsten Markierung der untere verletzte Ansatzpunkt zu Fehlmessungen kein Anlaß gab.

c) Narkosemittel

F e s s e l e r (1968) narkotisierte seine Tiere 6 Wochen lang wöchentlich 1 mal mit Evipan-Natrium, das er i.v. applizierte. Nach persönlicher Mitteilung stellte dies eine enorme Belastung für die Tiere dar.

H e r r m a n n (1953) gab die Dosierung des Evipan-Natrium abhängig vom Gewicht in einer Tabelle für die Ratte an und führte seine Versuche an Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen durch. Die erzielte Narkosedauer betrug 20 - 30 Minuten für Ratten.

R a u s c h e r (1969) narkotisierte Mäuse mit Äther.

Bei anderen Autoren, die Wachstumsmessungen an Rattennagezähnen durchführten (S t ü b e n und K n o t h e 1965, E g e r et al. 1965), fehlte jegliche Angabe über das Narkosemittel.

Ein anderes in Tierversuchen angewandte Inhalations-Narkotikum ist Penthrane (B e n n e t t (1968)), ein 2,2-Dichlor-1,1-difluor-äthylmethyl-äther. Die Flüssigkeit ist in normalen Anästhesie-Konzentrationen nicht brennbar und nicht explosiv. Es sorgt für eine ausgezeichnete Muskelrelaxation und Schmerzausschaltung. Penthrane besitzt eine niedere Toxizität und einen breiten Sicherheitsraum. Es hat sich in Tierversuchen an Ratten und Mäusen bewährt und zeichnet sich vor allem durch die äußerst kurze Aufwachsphase aus.

III. E I G E N E V E R S U C H E

1. Problemstellung

Um die in der Literaturübersicht verschiedenen Untersuchungen über das Rattenzahnwachstum bei Gabe von Tetracyclin zu sichten und die oft fehlenden Angaben über das Tetracyclinderivat (S t ü b e n et al. 1965), die Art der Markierung und Messung (A n t a l o v s k a 1966), das Narkosemittel (E g e r et al. 1965) und die Höhe der Dosis zu ergänzen, stellte ich mir zur Aufgabe der Nachprüfung und Klärung.

Außerdem sollen die Ergebnisse statistisch ausgewertet werden. Die Problemstellung für vorliegende Arbeit waren im einzelnen folgende:

- 1) Inwieweit erfolgt eine Wachstumsveränderung der Nagezähne, wenn Ratten alle 3 Tage über einen Zeitraum von einem Monat Tetracyclin intraperitoneal injiziert wird.
- 2) Welchen Einfluß haben dabei Reverin, welchen Terravenös.
- 3) Wie wirken sich noch therapeutische Dosen von 50 mg x 8 Inj. = 400 mg/kg Körpergewicht, übertherapeutische Dosen von 100 mg x 8 Inj. = 800 mg und toxische Dosen von 250 mg x 8 Inj. = 2000 mg/kg Körpergewicht als Gesamtdosen auf das Zahnwachstum aus.
- 4) Treten innerhalb der Applikationsintervalle Wachstumshemmung oder Stimulierung auf.

2. Material und Methodik

Die Durchführung der Versuche erfolgte an den Nagezähnen der Osborne-Mendel Ratte (XVIII. Generation). Diese Tiere werden im Kariesforschungsinstitut der Zahn-, Mund- und Kieferklinik in Mainz gehalten. Nach R o z e i k (1961) entspricht die Tierhaltung den modernsten wissenschaftlichen Erkenntnissen wie gleichmäßige Temperaturen von $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, gleichbleibende Luftfeuchtigkeit von 45 - 50 %, spezielle Käfige mit Vor-

richtungen zur Wasser- und Futteraufnahme und Stallsauberhaltung. Trinkwasser wurde über Leitungen jedem Käfig zugeführt und konnte von jedem Tier durch Nippel ad libitum aufgenommen werden. Als Trockenfutter stand Altromin zur Verfügung, das den natürlichen Abrasionsvorgängen beim Nagen gerecht wurde.

In einem 4-wöchigen Vorversuch wurden auftretende Probleme abgehandelt und gelöst, um einen reibungslosen Verlauf des Hauptversuchs zu gewährleisten. Besondere Berücksichtigung fanden Umgang mit Tieren, Haltung, Injektionstechnik, Zahnmarkierung, die Verträglichkeit der Medikamente und Dosierungshöhe. Von der im Vorversuch durchgeführten Futtereinwaage mußte im Hauptversuch Abstand genommen werden, da der Futterverbrauch in den einzelnen Käfigen sehr unterschiedlich war. Dies läßt sich darauf zurückführen, daß die Jungtiere das Futter aus den Trögen entfernten und sich darin verkrochen. Mehrmals täglich mußten daher die Freßkörbe aufgefüllt werden. Wie sich außerdem bei den Vorversuchen herausstellte, erwies sich die intraperitoneale Injektionstechnik als die günstigste, zumal die zu injizierende Menge auf 1/4 der oralen Dosis reduziert werden kann (H e l w i g 1970).

Unter Beachtung all dieser Einzelheiten waren der Versuchsdurchführung optimale Ausgangspunkte gegeben.

Für die Versuchsdurchführung wurden 120 Tiere benötigt, welche in 8 Gruppen zu je 15 Tieren aufgeteilt wurden. Eine Gruppe wurde wiederum in 3 Käfiggemeinschaften eingeteilt und jeweils 5 Tiere in einem Käfig gehalten.

Durch die Haltung von 5 Tieren pro Käfig war der Futterverbrauch eines einzelnen Tieres nicht zu ermitteln. Die Muttertiere der zu diesem Versuch benötigten Tiere warfen im Durchschnitt 12 Junge.

In jeder der 8 Gruppen befand sich je ein Tier der gleichen Mutter. Gewichtsmäßig wurde so aufgeteilt, daß das Gewichtsmittel der 5 Tiere in einem Käfig (Untereinheit oder Käfiggemeinschaft) dem Mittelwert der 8 Hauptgruppen entsprach.

In diesem Käfig saßen immer Tiere desselben Geschlechts.

Die Jungtiere wurden am 21. Tag vom Muttertier abgesetzt. Nach einer Eingewöhnungszeit in den Käfigen begann erst nach weiteren 4 Wochen die eigentliche Untersuchung.

Nach Angaben von Th e r e t al. (1959) und H e r g o t t (1958) sei die Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht als Dosis tolerata, die Dosierung 100 mg/kg und 200 mg/kg als Abgrenzung der mittleren letalen Dosis zu bezeichnen. Die Einteilung in 8 Gruppen wurde daher vorgenommen, da jeweils eine Gruppe 50 mg, 100 mg und 200 mg/kg Körpergewicht des einen Medikamentes erhielt. Dieselbe Dosierung erfolgte mit einem anderen Medikament.

Für jede der beiden Versuchsreihen lief eine Kontrollgruppe, der physiol. Kochsalzlösung verabreicht wurde, parallel. Insgesamt wurden folglich 6 Wirkstoffgruppen und 2 Kontrollgruppen mit je 15 Tieren behandelt.

Die Gruppeneinteilung war folgende:

Gruppe 1 erhielt	50 mg/kg Körpergewicht	Reverin
Gruppe 2 erhielt	100 mg/kg Körpergewicht	Reverin
Gruppe 3 erhielt	200 mg/kg Körpergewicht	Reverin
Gruppe 4 erhielt	physiologische Kochsalzlösung.	
Gruppe 5 erhielt	50 mg/kg Körpergewicht	Terravenös
Gruppe 6 erhielt	100 mg/kg Körpergewicht	Terravenös
Gruppe 7 erhielt	200 mg/kg Körpergewicht	Terravenös
Gruppe 8 erhielt	physiologische Kochsalzlösung.	

Im nachfolgenden werden die Gruppen nur mit den dazugehörigen Zahlen genannt.

Als Medikament wurde aus der Reihe der Tetracycline das Pyrrolidino-methyl-tetracyclin "Reverin" der Firma Hoechst, Frankfurt, und das Oxytetracyclin "Terravenös" der Firma Pfizer, Karlsruhe, verwendet. Die Tetracycline mußten kühl gelagert und täglich frisch zubereitet werden.

Um die Dosierung von 50 mg, 100 mg und 200 mg zu erreichen, wurde von der Trockensubstanz Reverin 250 mg in 10 ml, 5 ml und 2,5 ml aqua dest. aufgelöst.

So war es möglich, daß jedes Tier die seinem Gewicht entsprechende Flüssigkeitsmenge erhielt. Bei Terravenös, das schon gebrauchsfertig erhältlich ist, war in derselben Art und Weise nicht zu verfahren. Bei Terravenös stellte man eine analoge Verdünnungsreihe mit aqua dest. her, die wiederum eine dem Körpergewicht stets gleiche Dosierung bei gleichen Volumina ermöglichte.

Die Behandlung der Tiere geschah nach einem bestimmten Schema. Aus den 8 Gruppen mit jeweils 15 Tieren wurden täglich 5 Tiere pro Gruppe insgesamt also 40 Tiere behandelt. Bei der darauffolgenden Messung nach 3 Tagen rückten die 5 Tiere einer anderen Gruppe an die erste Stelle zur Behandlung nach, so daß nach 8 Applikationsintervallen jede Gruppe einmal als erste, zweite u.s.w. behandelt wurde.

Dadurch konnte eine größere Chancengleichheit für alle Tiere erzielt werden. Zumal körperliche Verfassung und Fingerfertigkeit des Behandlers, als auch Tageszeit auf die normalen Lebensabläufe der Versuchstiere einen gewissen Einfluß haben. Die Injektion erfolgte mit Hilfe einer Tuberkulinspritze. Für jede Dosierung wurde eine gesonderte Spritze verwendet. Die Injektion mußte langsam während 2 - 3 min. erfolgen. Zur Injektion wurde das Tier am Nacken und Rücken gefaßt und mit dem Kopf nach unten gehalten. Dies erlaubte ein gefahrloseres Einstechen in die Bauchhöhle. Dabei sollte nach Entfernen der Kanüle aus der Bauchhöhle die Bauchdecke etwas zusammengedrückt werden, damit sich die Einstichsstelle sofort wieder verschließt. Es kann sonst möglich sein, daß Injektionsflüssigkeit intracutan gelangt. Diese unerwünschten Injektionen verursachen Ulcera auf der Bauchdecke, die durch Kratzen der Tiere an der Reizstelle entstehen dürften.

B a u e r (1959) erklärt die Entstehung der Ulcera so: "Wäßrige Lösungen entsprechender Salze sind nur bei saurer oder alkalischer Reaktion beständig.

Beim Neutralisieren z.B. bei der Injektion ins Gewebe, tritt zunächst Schmerzhaftigkeit auf; die freien Verbindungen fallen

aus und bleiben dann lange an der Injektionsstelle liegen. Als Folge davon beobachtet man Entzündungserscheinungen und Nekrosen."

Die Verträglichkeit der peroralen Gabe ist zwar wesentlich besser. Jedoch sind die Gewähr der Inkorporierung und der genügend hohe Gewebspiegel in Frage gestellt.

Um das Zahnwachstum zu messen, mußten die Nagezähne markiert werden. Dies geschah mit Hilfe eines 15 μ breiten Diamantrades. Zu diesem Zweck wurde das Tier so gehalten, wie die Abbildung 2 (s. S. 25) zeigt.

Die Gingiva wurde straff gespannt und der Zahn mit einer feinen Kerbe versehen, so daß das Meßinstrument gerade Halt finden konnte.

Nach drei Tagen mußte wieder eine Marke angebracht werden. Der Abstand zweier Kerben ergab die Zuwachsrates innerhalb von drei Tagen. Die Abbildung 2 veranschaulicht dies. Die Kerben wurden mit Farbe etwas nachgezogen, um sie nach photographischer Darstellung besser demonstrieren zu können.

Die Messungen wurden mit einer Schieblehre mit Noniuscinteilung durchgeführt, deren Branchen so angespitzt wurden, daß sie genau in die Kerben paßten. Dies zeigt Abbildung 3 (s. S. 26) und Abbildung 4 (s. S. 27).

Das permanente Wachstum läßt sich an Hand der Meßmarken (s. Abb. 5 S. 28) eindeutig feststellen. Die Kerbe am weitesten incisal gelegen entspricht der älteren Markierung, die gingival gelegene der jüngsten Markierung.

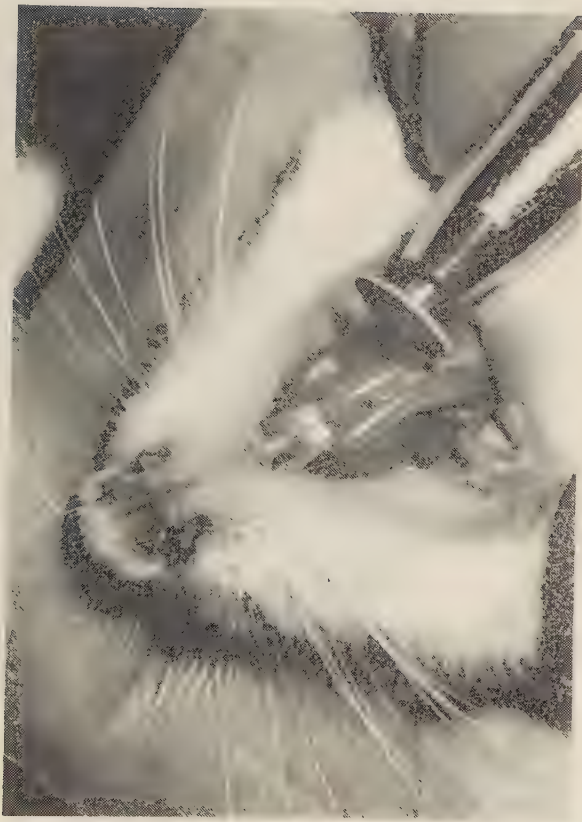


Abb. 2: Markierung eines Unterkiefer-Schneidezahnes.



Abb. 3: Abmessen eines Wachstumsintervalls von 3 Tagen.
Kerben sind nachgezeichnet.

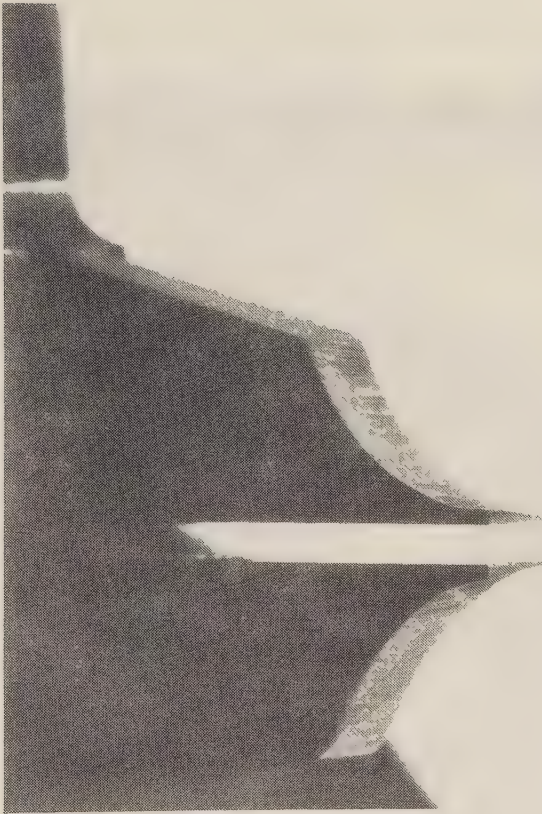


Abb. 4: Schieblehre mit beschliffenen Branchen.



Abb. 5: Meßmarken verschiedener Zeitintervalle.

Um das Gewicht ermitteln, das Zahnwachstum messen, das Beschleifen der Zähne und die Injektion vornehmen zu können, wurden die Tiere narkotisiert.

In den Vorversuchen geschah dies mit Hilfe einer Evipan-Natrium-Narkose. Dabei zeigte sich jedoch, daß die Tiere durch die langanhaltende Wirkung des Narkotikums nach der Behandlung im Käfig stark unterkühlt wurden. Mehrere Tiere, denen hohe Dosen Tetracyclin appliziert wurden, starben nach mehrmaligen Evipan-Natrium-Injektionen.

Da sich die Dauer dieses Versuches über 4 Wochen erstreckte, also insgesamt 10 Narkosen je Tier durchgeführt werden mußten, bot sich das Präparat "Penthrene" (Firma Abbott im Vertrieb der Firma Boehringer, Ingelheim) förmlich an (Bennett 1968).

In ein 30 cm hohes Glasgefäß wurde in 5 cm Höhe ein Gitter eingepaßt, ein Zellstoffläppchen mit Penthrene getränkt und unter das Gitter gelegt. Nach der Luftsättigung im Glas kamen die Tiere innerhalb einer Minute in ein Exzitationsstadium und kurze Zeit später in die sedative Phase. Sobald die Tiere in die tiefe Bauchatmung übergehen, war eine genügend lange Narkosetiefe erreicht, um die nötigen Versuchsabläufe durchführen zu können.

Die Aufwachphase dauerte nur wenige Minuten. Nach einer anschließenden Benommenheit waren die Tiere wieder vollkommen aus dem Zustand der Narkose.

Jedes einzelne Tier im Käfig wurde mit Pikrinsäurepunkten an den Extremitäten gekennzeichnet. Dadurch konnte man für jedes Tier eine Karteikarte anlegen, auf welcher Gruppe, Geschlecht, Gewicht, Injektionsmenge und die Messungen an den Ober- und Unterkieferschneidezähnen eingetragen wurde. Die Behandlung eines Tieres wurde alle drei Tage wiederholt, so daß täglich von den Wirkstoffgruppen und Kontrollgruppen je 5 Tiere insgesamt also 40 Tiere behandelt wurden. Die genaue Uhrzeit der Messung mußte eingehalten werden, um eine genaue Zeitdifferenz von 72 Stunden zu wahren. Aus beiden Schneidezahnmessungen pro Kiefer wurde jeweils der Mittelwert für die Auswertung verwendet.

3. Statistische Auswertungsmethode

Bestimmt wurden Anfangs-, Endgewicht und die Zunahme, sowie der Zahnzuwachs in 3-tägigem Abstand für Unter- und Oberkieferschneidezähne.

Die aus den 6 Wirkstoffgruppen und 2 Kontrollgruppen gewonnenen Werte wurden einer einfachen Datenbeschreibung zugeführt.

Dabei fanden Berücksichtigung

1. Meßwerte (beinhalten das arithmetische Mittel zweier Schneidezahnmessungen pro Kiefer)
2. Fallzahl der Gruppen bei jeder Messung
3. Mittelwerte in mm oder g
4. Standardabweichung in mm oder g

Mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse mit ungleichem Stichprobenumfang wurden zwei Fragen beantwortet:

1. Besteht ein Unterschied beim Zahnzuwachs zwischen den Zeitpunkten innerhalb einer Versuchsgruppe.
2. Bestehen zwischen den Versuchsgruppen jeweils zum gleichen Zeitpunkt Unterschiede.

Traten innerhalb der Varianzanalyse auffällige Unterschiede auf, so wurden im daran anschließenden Test nach

S c h e f f é die Gruppen untereinander verglichen, um herauszufinden zwischen welchen der auffällige Unterschied bestand (P f a n z a g l 1968).

4. Ergebnisse

Im nachfolgenden sind die Ergebnisse tabellarisch aufgeführt.

Die in Tabelle I und II aufgeführten Werte wurden auf den Abbildungen 6 - 8 graphisch dargestellt, um eventuell auftretende Wachstumstendenzen anschaulicher feststellen zu können. Hierbei wurden Mittelwert und Standardabweichung pro Gruppe und Intervall berücksichtigt.

Einfache Datenbeschreibung über Fallzahl (n), Mittelwert im Unterkiefer ($\bar{x}$ Uk), Mittelwert im Oberkiefer ($\bar{x}$ Ok) und Standardabweichung (s) des Zahnwachstums in mm.

Die Messungen erfolgten im 3-Tage-Intervall nach Versuchsbeginn.

Tabelle I

Gruppe 1 (50 mg/kg Körpergewicht Reverin)

Intervall	n	$\bar{x}$ Uk	s	$\bar{x}$ Ok	s
1	15	1,8	0,40	1,2	0,24
2	15	1,2	0,22	1,0	0,28
3	15	1,6	0,20	0,9	0,23
4	15	1,4	0,22	1,0	0,16
5	15	1,4	0,16	1,0	0,19
6	15	1,5	0,23	1,2	0,23
7	15	1,5	0,32	1,0	0,22
8	15	1,6	0,20	1,1	0,13
9	15	1,6	0,39	1,1	0,30

Gruppe 2 (100 mg/kg Körpergewicht Reverin)

Intervall	n	$\bar{x}$ Uk	s	$\bar{x}$ Ok	s
1	15	1,6	0,33	1,2	0,24
2	15	1,2	0,19	1,1	0,24
3	15	1,4	0,34	0,9	0,32
4	15	1,2	0,15	1,0	0,14
5	15	1,4	0,27	1,0	0,12
6	15	1,5	0,18	1,2	0,26
7	15	1,5	0,24	1,1	0,24
8	15	1,5	0,18	1,1	0,20
9	15	1,6	0,19	1,2	0,17

Gruppe 3 (200 mg/kg Körpergewicht Reverin)

Intervall	n	$\bar{x}$ Uk	s	$\bar{x}$ Ok	s
1	15	1,6	0,26	1,2	0,27
2	15	1,3	0,31	0,9	0,09
3	14	1,4	0,29	0,9	0,22
4	11	1,3	0,19	0,9	0,20
5	11	1,4	0,24	0,9	0,13
6	11	1,6	0,20	1,0	0,14
7	11	1,5	0,21	0,9	0,17
8	11	1,6	0,19	1,1	0,13
9	11	1,4	0,31	1,0	0,21

Gruppe 4 (physiologische Kochsalzlösung)

Intervall	n	$\bar{x}$ Uk	s	$\bar{x}$ Ok	s
1	15	1,8	0,29	1,3	0,26
2	15	1,3	0,30	1,0	0,21
3	15	1,5	0,34	1,0	0,25
4	14	1,4	0,31	1,2	0,21
5	14	1,6	0,28	1,1	0,24
6	14	1,6	0,23	1,1	0,22
7	14	1,5	0,18	1,1	0,23
8	14	1,7	0,26	1,2	0,10
9	14	1,6	0,33	1,3	0,21

Einfache Datenbeschreibung über Fallzahl (n), Mittelwert im Unterkiefer ($\bar{x}$ Uk), Mittelwert im Oberkiefer ($\bar{x}$ Ok) und Standardabweichung (s) des Zahnwachstums in mm.
Die Messungen erfolgten im 3-Tage-Intervall nach Versuchsbeginn.

Tabelle II

Gruppe 5 (50 mg/kg Körpergewicht Terravenös)

Intervall	n	$\bar{x}$ Uk	s	$\bar{x}$ Ok	s
1	15	1,6	0,37	1,1	0,21
2	14	1,3	0,32	1,1	0,17
3	14	1,5	0,25	1,0	0,26
4	14	1,4	0,12	1,0	0,15
5	14	1,4	0,18	1,0	0,17
6	14	1,5	0,32	1,2	0,16
7	14	1,5	0,30	1,1	0,21
8	14	1,6	0,30	1,1	0,19
9	14	1,5	0,26	1,1	0,15

Gruppe 6 (100 mg/kg Körpergewicht Terravenös)

Intervall	n	$\bar{x}$ Uk	s	$\bar{x}$ Ok	s
1	15	1,5	0,34	1,2	0,20
2	15	1,4	0,40	1,1	0,30
3	15	1,3	0,26	0,9	0,20
4	13	1,3	0,20	1,0	0,12
5	13	1,3	0,16	0,9	0,15
6	13	1,5	0,18	1,1	0,20
7	13	1,5	0,19	1,0	0,11
8	13	1,7	0,16	1,1	0,25
9	13	1,6	0,30	1,1	0,21

Gruppe 7 (200 mg/kg Körpergewicht Terravenös)

Intervall	n	$\bar{x}$ Uk	s	$\bar{x}$ Ok	s
1	15	1,4	0,43	1,2	0,27
2	15	1,4	0,38	1,1	0,31
3	15	1,3	0,37	0,9	0,16
4	12	1,3	0,19	1,0	0,22
5	12	1,4	0,15	1,0	0,11
6	12	1,5	0,20	1,0	0,18
7	12	1,4	0,14	1,1	0,15
8	12	1,6	0,18	1,1	0,13
9	12	1,5	0,30	1 0	0,15

Gruppe 8 (physiologische Kochsalzlösung)

Intervall	n	$\bar{x}$ Uk	s	$\bar{x}$ Ok	s
1	15	1,7	0,28	1,1	0,25
2	15	1,4	0,41	1,0	0,14
3	15	1,6	0,28	0,9	0,28
4	15	1,4	0,25	1,0	0,18
5	15	1,5	0,21	1,0	0,21
6	15	1,4	0,19	1,2	0,22
7	15	1,4	0,21	1,0	0,21
8	15	1,5	0,23	1,1	0,11
9	15	1,4	0,31	1,0	0,21

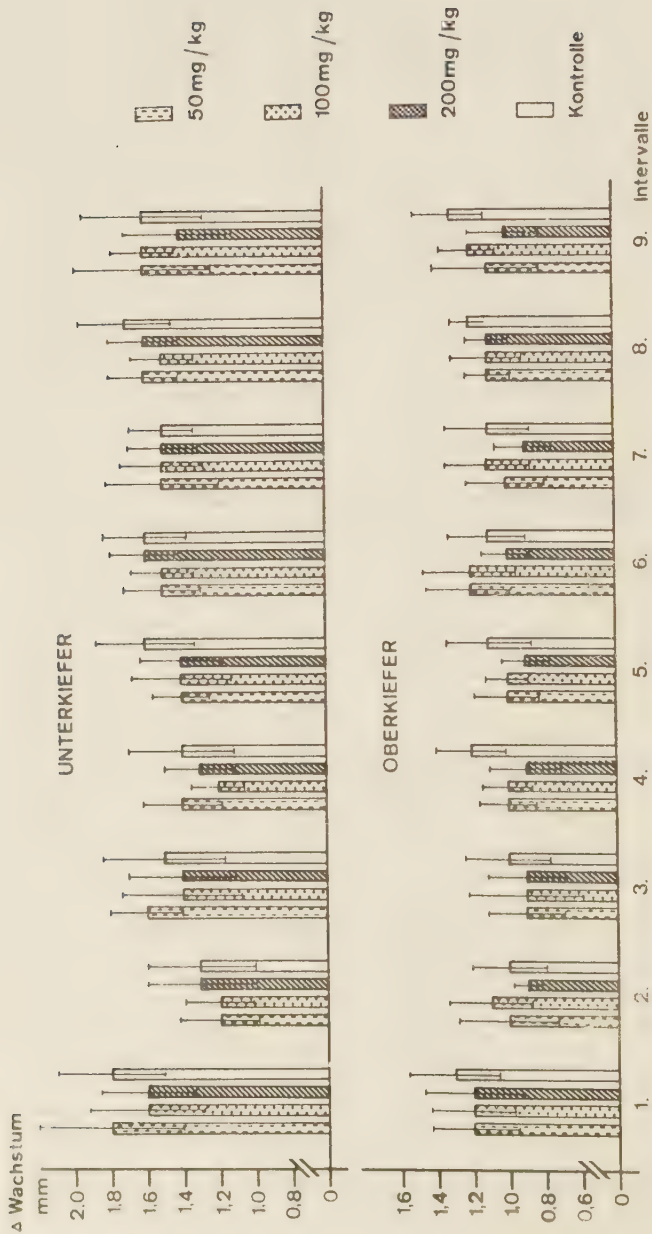


Abb. 6: Wachstum des Rattennagezahnes nach 3-tägiger Messung und Applikation von 50 mg/100 mg u. 200 mg/kg Körpergewicht Reverin einer Kontrollgruppe gegenüber.

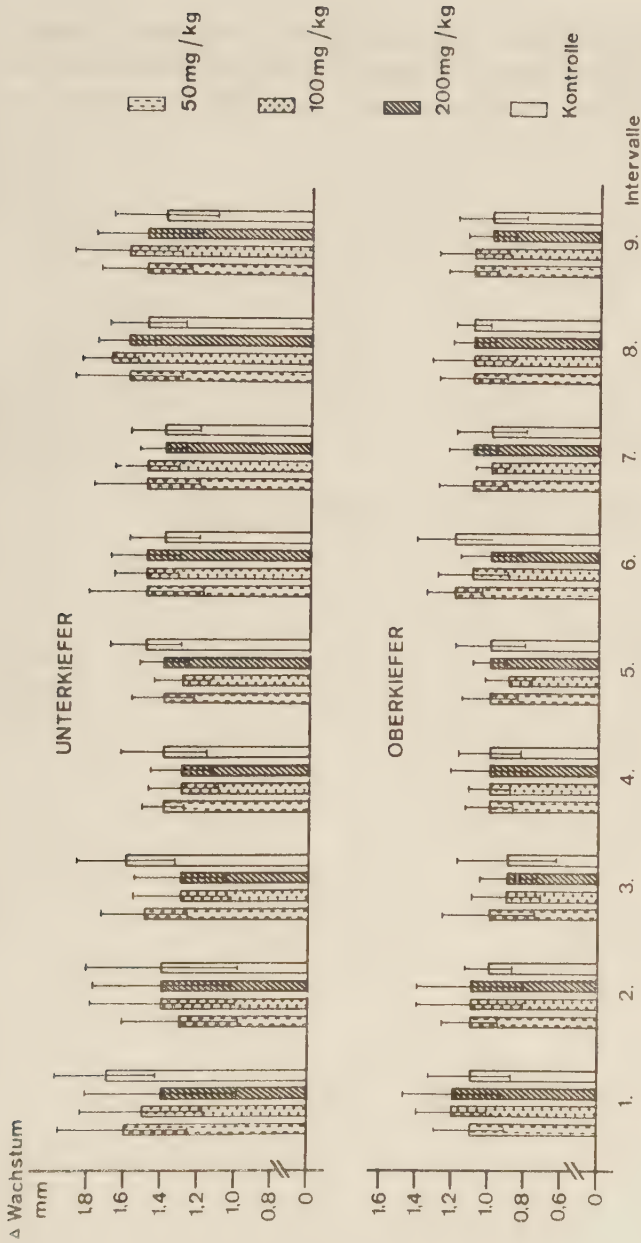


Abb. 7: Wachstum des Rattennagezahnes nach 3 tägiger Messung und Applikation von 50 mg, 100 mg und 200 mg/kg Körpergewicht Terravenös einer Kontrollgruppe gegenüber.

Einfache Datenbeschreibung (Fallzahl n , Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s) der Anfangs-, End- und Differenzgewichte in g über einen Zeitraum von 30 Tagen.

Tabelle III

Gruppe 1 (50 mg Reverin)			Gruppe 2 (100 mg Reverin)		
	n	$\bar{x}$	s		
Anf.Gew.	15	83	12,1	15	79
Endgew.	15	176	32,6	15	182
Diff.Gew.		92	25,4		103
					21,2
Gruppe 3 (200 mg Reverin)			Gruppe 4 (Kontrolle)		
	n	$\bar{x}$	s		
Anf.Gew.	15	72	19,0	15	82
Endgew.	11	147	41,2	14	180
Diff.Gew.		75	25,7		98
					23,6

Einfache Datenbeschreibung (Fallzahl n , Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s) der Anfangs-, End- und Differenzgewichte in g über einen Zeitraum von 30 Tagen.

Tabelle IV

Gruppe 5 (50 mg Terravenös)			Gruppe 6 (100 mg Terravenös)		
	n	$\bar{x}$		n	$\bar{x}$
Anf.Gew.	15	77		15	79
Endgew.	14	161		13	166
Diff.Gew.		84			86
		13,5			10,3
		36,7			28,4
		27,7			27,8
Gruppe 7 (200 mg Terravenös)			Gruppe 8 (Kontrolle)		
	n	$\bar{x}$		n	$\bar{x}$
Anf.Gew.	15	80		15	77
Endgew.	12	163		15	159
Diff.Gew.		83			82
		9,7			14,6
		25,3			30,3
		21,2			21,9

Der Signifikanztest ergab, daß sich bei der 9. und letzten Messung im Oberkiefer ein auffälliger Unterschied zeigte. Im daran anschließenden Test nach Scheffé wurden die 8 Gruppen untereinander verglichen, um herauszufinden zwischen welchen der auffällige Unterschied bestand.

Bei diesem Test konnte die auffällige Abweichung in der Varianzanalyse nicht mehr nachgewiesen werden, so daß im Vergleich der Gruppen zueinander kein Unterschied bestehen blieb.

Man kann also feststellen, daß sich im Zahnwachstum scheinbar kein Unterschied ergibt, ob man Reverin oder Terravenös in verschiedener Dosierung oder nur physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert.

Bei allen Tieren konnte keine Abweichung in der Gewichtszunahme gegenüber den Kontrolltieren beobachtet werden. Die Futteraufnahme wurde jedoch nicht kontrolliert.

Insgesamt wurden bei den Versuchstieren über 4600 mal die Nagezähne markiert und über 4200 Messungen durchgeführt. Jedes einzelne Tier mußte 10 Narkosen und 9 Injektionen über sich ergehen lassen.

Von den 120 Tieren erlebten das Versuchsende 109. Bei den niederen Wirkstoffgruppen mit 50 mg/kg starb ein Tier, ebenso bei den Kontrollgruppen; 2 Tiere bei der Wirkstoffgruppe mit 100 mg/kg; 7 Tiere bei der Gruppe mit einer Dosis von 200 mg/kg.

Obwohl die Einzeldosis von 200 mg/kg Körpergewicht als toxisch bezeichnet werden kann, erlebten 75 % dieser Gruppen das Versuchsende. Dies darf man zum Teil auf das gut verträgliche Inhalationsnarkotikum zurückführen, da sich bei den Vorversuchen mit Evipan-Natrium Narkosen nicht ähnlich gute Resultate erzielen lassen.

IV. D I S K U S S I O N und kritische Betrachtung der Untersuchungen

Aufgrund der im Versuch gewonnenen Werte und des statistischen Vergleichs beeinflussen intraperitoneale Tetracyclininjektionen unter den oben angeführten Versuchsbedingungen das Wachstum der Rattennagezähne scheinbar nicht.

Dabei war es gleichgültig, ob therapeutische Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht, 100 mg/kg oder toxische Dosen von 200 mg/kg appliziert wurden.

Auch der Vergleich der beiden Tetracycline Reverin (Pyrrolidino-methyl-tetracyclin) und Terravenös (Oxytetracyclin) ließ kein Unterschied erkennen.

Innerhalb der einzelnen Applikationsintervalle traten ebenfalls keine Differenzen beim Zahnwachstum auf. Der bei der 9. und letzten Messung im Oberkiefer auftretende auffällige Unterschied konnte sich innerhalb der Gruppen nicht mehr nachweisen lassen.

Das Gesamtwachstum der Nagezähne innerhalb der 9 Meßintervalle ergibt sich aus der Addition der Mittelwerte. Daraus läßt sich das tägliche Wachstum im Durchschnitt errechnen, um mit den Ergebnissen anderer Autoren eine Vergleichsmöglichkeit zu haben.

Dies ist in der folgenden Tabelle V für die einzelnen Gruppen zusammengefaßt.

Tabelle V

Gesamtwachstum innerhalb 30 Tagen und tägliches Wachstum angegeben in mm für Ober- und Unterkiefer mit Angaben der Dosierung in mg/kg Körpergewicht für Reverin (R) und Terravenös (T).

Gruppe	Dosis	Uk ges.	tägl.	Ok ges.	tägl.
1	50 mg R	13,46	0,49	9,51	0,35
2	100 mg R	13,10	0,48	9,64	0,35
3	200 mg R	12,99	0,48	8,87	0,33
4	Kontrolle	13,98	0,52	10,01	0,37
5	50 mg T	13,27	0,49	9,66	0,36
6	100 mg T	13,02	0,48	9,50	0,35
7	200 mg T	12,75	0,47	9,38	0,34
8	Kontrolle	13,24	0,49	9,47	0,35

Aus dieser Tabelle erkennt man, daß sich das niedrigste Gesamtwachstum bei den Tieren mit der toxischen Dosis zeigte.

Auf Grund der großen Streuung der Werte läßt sich diese Beobachtung statistisch nicht erhärten.

Diese Tatsache läßt auch den Widerspruch dieser Versuchsergebnisse mit denen anderer Autoren erklären.

A n t a l o v s k a (1966, 1967), die das Rattennagezahnwachstum bei Tetracyclingabe untersuchte, kann für diese Betrachtung nicht herangezogen werden. Sie gibt den Zuwachs der oberen Schneidezähne mit 2,1 mm, den der unteren mit 2,8 mm pro Woche an. Das entspricht einem täglichen Wachstum von 0,3 mm der oberen und 0,4 mm der unteren Incisivi. Die Autorin zeigt dadurch, daß sich auch bei Gabe von Tetracyclin keine Wachstumsveränderung feststellen ließ.

E g e r et al. (1965) untersuchten die Gesamtlänge des Nagezahnes und fanden eine 5 %ige Verkürzung. Auf die notgedrungenenmaßen resultierende Erscheinung einer Bißsenkung wurde schon an früherer Stelle hingewiesen. Weiterhin scheint es fraglich, die Meßmethode der Röntgenkontaktaufnahme, ebenso bei lebenden Tieren, und nicht wie E g e r an toten Tieren anwenden zu können.

S t ü b e n et al. (1965) führten zwar Einzelmessungen durch, machten aber keine Angaben über die Anzahl der Versuchstiere. Daß die Anzahl für die statistische Auswertung von großer Bedeutung ist, darüber besteht kein Zweifel. Außerdem fehlt bei dieser Veröffentlichung der Hinweis eines statistischen Vergleichs überhaupt. Ihre Meßergebnisse stehen im Widerspruch zu E g e r ' s (1965) Beobachtungen, obwohl ähnliche Dosierungen (Eger 30 mg/kg, Stüben 25 mg/kg Tetracyclin) benutzt wurden.

Für vorliegenden Versuch wurden 120 Tiere benötigt. An 480 Nagezähnen wurden über 4200 Messungen durchgeführt, um eine statistisch fundierte Aussage geben zu können.

Das Ergebnis jedoch zeigte, daß die Beobachtungen von S t ü b e n et al. (1965) und E g e r et al. (1965) nicht nachvollzogen werden konnten.

Auch die von S t ü b e n et al. (1965) beschriebene Wachstumshemmung nach der ersten Behandlung konnte in vorliegendem Versuch (siehe Abbildungen 6 und 7) vermutet werden.

Doch ließ sich diese Vermutung durch die statistische Auswertung nicht bestätigen.

Trotz Inhalationsnarkose zeigte der Gewichtsvergleich keine über den Normwert hinausgehende Veränderung. Diese Ergebnisse decken sich mit dem von R a u s c h e r (1969), der Reverin intraperitoneal verabreichte.

Die in der Literatur angegebene toxische Dosis von 200 mg/kg Tetracyclin (Gabka et al. 1971, Owen 1963, Storey 1963) haben über 75 % der Tiere überlebt. Hiermit muß die LD₅₀, die von T h e r et al. (1959) für Reverin mit 140 mg/kg Körpergewicht angegeben wird, höher liegen.

Mitteilenswert erscheint der Hinweis, der dem Hauptversuch aufgrund des vorangegangenen Vorversuchs zugute kam, die hohe Dosis langsam während 2 - 3 Minuten zu injizieren.

Es gilt als sicher, daß die Behandlung von Tieren mit Tetracyclinen Störungen der normalen Lebensabläufe zur Folge haben.

Man darf annehmen, daß diese Behauptung auch für die Nagetiere Gültigkeit hat. Doch sind unter den gegebenen Versuchsbedingungen diese eventuellen Wachstumsstörungen dann so gering, daß sie mit den immer wieder mit Erfolg praktizierten physikalischen Meßmethoden für vorliegenden Versuch nicht verwendet werden können.

Daß sich mit diesen Meßproblemen frühere Autoren schon beschäftigt haben, wurde im Literaturhinweis dargelegt.

Es darf daher an dieser Stelle die Anregung gegeben werden, eine Methode zu suchen, das Nagezahnwachstum zu messen, wenn sich Wachstumsdifferenzen, die im μ -Bereich liegen, erwarten lassen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde die Einwirkung der Tetracyclinderivate Reverin und Terravenös auf das permanente Rattennagezahnwachstum.

Dabei wurden 6 Wirkstoffgruppen mit unterschiedlicher Dosierung und 2 Kontrollgruppen von insgesamt 120 Tieren berücksichtigt.

Die Messungen wurden an den markierten Schneidezähnen über einen Zeitraum von 4 Wochen in dreitägigem Abstand durchgeführt.

Von den 120 behandelten Tieren starben 11 Tiere während der Versuchszeit. Insgesamt wurden über 4600 mal die Nagezähne markiert. 4200 Messungen dienten zur statistischen Auswertung.

109 Tiere überlebten 10 Inhalationsnarkosen, ohne daß sich in der normalen Gewichtszunahme Auffälligkeiten zeigten. Eine größtmögliche Chancengleichheit für alle Versuchstiere wurde durch ein Randomisierungsschema bei der Behandlung erzielt.- Die Futteraufnahme konnte aus technischen Gründen nicht kontrolliert werden.

Ergebnis:

1. Bei intraperitonealer Injektion von Reverin und Terravenös in einer Dosierung von 50 mg, 100 mg und 200 mg/kg Körpergewicht erfolgten innerhalb der Versuchsdauer keine statistisch signifikanten Zahnwachstumsveränderungen.
2. Bei der Dosis 200 mg/kg erlebten von 30 Versuchstieren nur 7 das Versuchsende nicht.
Daher muß unter oben angestellten Versuchsbedingungen die LD_{50} für Tetracyclin höher liegen, als die in der Literatur angegebene.

3. Eine von der Norm abweichende Gewichtsveränderung konnte weder innerhalb der Wirkstoffgruppen noch im Vergleich zu den Kontrollgruppen festgestellt werden.
4. Das Inhalationsnarkotikum "Penthrane" kann für tierexperimentelle Untersuchungen empfohlen werden.
5. Die Farbprüfung der Incisivi ließ eine spezifische Gelbfärbung vermuten, die jedoch nicht objektiviert werden konnte.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ANTALOVSKA, Z. ,

Verfärbung der Zähne nach der Verabreichung der Tetracyclin-antibiotika

Dtsch. zahnärztl. Z. 19 (1964) 611-615

ANTALOVSKA, Z.

Laws of Tetracycline Antibiotic Deposition in Rat Incisors
J. Dent. Res. 45 (1966) 1430-1438

ANTALOVSKA, Z.

Über die Beziehungen zwischen Fluoreszenz, Menge und biologischer Aktivität der in Zahnhartgeweben fixierten Tetracyclinantibiotika

Dtsch. Stomat. 17 (1967) 184-194

ANTALOVSKA, Z., V. LONSKA u. J. PRUCHOVA

Participation of Vital Dental Pulp in the Distribution of Tetracycline in Dental Tissues

J. Dent. Res. 47 (1968) 806-810

ANTALOVSKA, Z., J. SUCHA u. H. SKALSKA

Einfluß des Zeitfaktors auf Veränderungen der Zahnhartsubstanzen durch Tetracycline

Dtsch. zahnärztl. Z. 25 (1970) 247-251

BAUER, F.

Reverin, ein neues Antibiotikum aus der Tetracyclin-Reihe
Die blauen Hefte f. den Tierarzt 4 (1959) 208-214

BENNETT, R.

The use of Metofane Anesthetic in Experimental Laboratory Rodents

Pract. Vet. 9/10 (1968) 130-133

BERGER, E.D.

Nachuntersuchung bleibender Zähne von früher mit Tetracyclinen behandelten Kindern

Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 81 (1971) 19-38

BEVELANDER, G.

The effect of Tetracycline on mineralisation and growth

Advanc. oral Biol. 1 (1964) 205-223

BEVELANDER, G., H. NAKAHARA u. G.K. ROLLE

Inhibition of skeletal formation in the chick embryo following administration of tetracyclines

Nature, London 184 (1959) 728

BEVELANDER, G., L. GOLDBERG u. H. NAKAHARA

The effect of Tetracycline on skeletal development in the Larval Sand Dollar

Arch. oral Biol. 2 (1960) 127-230

BRAUN, O.

Einfluß der Röntgenstrahlen auf das permanente Wachstum des Nagezahnes bei der Ratte

Med. Diss., Mainz 1957

BRUNNER, R. u. G. MACHEK

Die Antibiotika

Bd. 1 T. 2 Nürnberg 1962

BUYSKE, D.A., H.J. EISNER u. R.G. KELLY

Concentration and persistence of Tetracycline and Chlor-tetracycline in Bone

J. Pharmacol. exp. Therap. 130 (1960) 150-156

EGER, W., H. KÄMMERER u. G. BOTHMANN

Experimentelle Beiträge zur Tetracyclinablagerung in den Zähnen

Dtsch. zahnärztl. Z. 20 (1965) 828-839

FESSELER, A.

Einfluß von Calciumgaben im Tierversuch auf die Sekundär-
dentinbildung

Dtsch. zahnärztl. Z. 23 (1968) 229-232

FESSELER, A. u. W. ZILZ

Untersuchungen über das Wachstum des Rattennagezahnes
unter der Behandlung mit dem Ultraschallgerät Cavitron

Dtsch. Zahnärztebl. 9 (1969) 416-418

FILIPPI, B. u. V. MELA

Malformazioni congenite facciali e degli arti da tetracyclina
Minerva chir. 12 (1957) 1106-1110

FINDLAY, J.A. u. F.L.D. STEEL

The use of tetracyclines for measuring mandibular growth
in rat

Acta anat. (Basel) 72 (1969) 263-275

FRERK, H.

Tetracyclin-Fluorochromie-Versuche an wachsenden Zähnen
und am Kieferknochen

Med. Diss., Gießen 1964

GABKA, J. u. S. TIETZE

Karzinomdiagnostik mit Hilfe des Fluoreszenztestes

Zahnärztl. Welt 80 (1971) 277-283

HARCOURT, J.K., N.W. JOHNSON u. E. STOREY

In vivo incorporation of tetracycline in teeth of man

Arch. oral Biol. 7 (1962) 431-437

HASLER, J.F. u. D.F. MITCHELL

Comparison of the Fluorescent Properties of a New Tetracycline

J. Dent. Res. 47 (1968) 1188

HEGERL, H.J.

Einfluß des Ultraschalles auf Wachstum und Pulpa des Ratten-
zahnes

Med. Diss., Mainz 1953

HELWIG, H.

Antibiotika und Chemotherapeutika

Aufl. 1 Stuttgart 1970

HERGOTT, J. u. L. THER

Zur Pharmakologie des Pyrrolidino-methyl-Tetracyclins
(Reverin)

Münch. med. Wschr. 100 (1958) 663-667

HERRMANN, M.

Über das Wachstum der Nagezähne bei Ratten, Meerschweinchen
und Kaninchen

Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 18 (1953) 30-39

HERRMANN, M.

Untersuchungen über die Wirkung des Ultraschalles auf Wach-
stum und Pulpa des Rattennagezahnes

Stoma (Heidelb.) 2 (1953) 67-75

KEIL, A.

Tetracyclin-Fluoreszenzmikroskopie insbesondere der Zähne

Leitz-Mitt. Wiss. u. Techn. 3 (1965) 83-86

KEIL, A.

Grundzüge der Odontologie

Aufl. 2 Berlin 1966

KEIL, A.

Tetracyclin-Markierung als Tracer-Test in Biologie und Medizin

S.-B. Ges. Naturforschender Freunde Berlin 10 (1970) 68-70

KEIL, A. u. H. FRERK

Untersuchungen zur Tetracyclinverfärbung wachsender Zähne
und Kiefer

Wien. tierärztl. Mschr. 50 (1963) 350-357

KIENITZ, M.

Tetracycline in Knochen und Zähnen

Dtsch. med. Wschr. 29 (1965) 1298-1301

KIENITZ, M.

Zahnveränderungen nach Tetracyclintherapie

Pädiat. Prax. 5 (1966) 347-353

KLINE, A.H., R.J. BLATTNER u. M. LUNIN

Transplacental Effect of Tetracyclines on Teeth

J. Amer. Med. Ass. 188 (1964) 178-180

KÜNZEL, W. u. F. RUNKEL

Zur Kenntnis tetracyclinbedingter Zahnverfärbungen

Zahnärztl. Welt 65 (1964) 799-800

MASON, S.

Tetracycline in Teeth and Bones

Brit. med. J. 2 (1962) 729

MENNIE, A.T.

Tetracycline and Congenital Limb Abnormalities

Brit. med. J. 2 (1962) 480

OWEN, L.N.

Fluorescence of Tetracyclines in Bone Tumors, normal Bone and Teeth

Nature, London 190 (1961) 500-502

OWEN, L.N.

The effects of administering Tetracyclines to young dogs with particular reference to localisation of the drugs in teeth

Arch. oral Biol. 8 (1963) 715-727

PFLANZAGL, J.

Allgemeine Methodenlehre der Statistik II.

3. verb. Aufl., Berlin 1968

RAUSCHER, B.

Über den Einfluß von Tetracyclin (Reverin) auf das Molarenwachstum der Maus

Med. Diss., Gießen 1969

RÖMER, D.

Über den Fluoreszenztest mit Tetracyclinen während des
Zahn- und Alveolarknochenwachstums (*Cavia cobaya*)
Med. Diss., Gießen 1966

ROZEIK, F.

Die experimentelle Xerostomie und das Wachstum des Nage-
zahnes bei der Ratte
Zahnärztl. Reform 56 (1955) 179

ROZEIK, F.

Haltung der Osborne-Mendel-Ratten in der Kariesforschung
Zahnärztl. Prax. 12 (1961) 234

RUSHTON, M.A.

Dental Effects of Dietary Aureomycin
Brit. dent. J. 98 (1955) 313-317

SCHARF, F.

Fluoreszenz-Untersuchungen bei Zahnverfärbungen
Öst. Z. Stomat. 12 (1967) 539-542

SHWACHMANN, H. u. A. SCHUSTER

The Tetracyclines
Pediat. Clin. N. Amer. 3 (1956) 295-303

STAUFFER, U.G.

Zahnveränderungen durch Tetracyclin im Fetal-, Säuglings-
und Kindesalter
Schweiz. med. Wschr. 97 (1967) 291-293

STEWART, D.J.

Tetracyclines and Teeth
Lancet I 1968 1360

STOREY, E.

Tetracycline antibiotics and their effects on calcified
and non-calcified tissues
Aust. Ann. Med. 12 (1963) 325-332

STÜBEN, J. u. H. KNOTHE

Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung
des Zahnwachstums durch Tetracyclingenaben sowie über
die Konzentration der Tetracyclinablagerung im Knochen
und Dentin

Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 45 (1965) 464-472

THER, L., J. HERGOTT u. G. VOGEL

Zur Pharmakologie des Pyrrolidino-methyl-Tetracyclins
(Reverin)

Arzneimittel-Forsch. 9 (1959) 63-64

WALLMANN, J.S. u. H.B. HILTON

Teeth pigmented by Tetracycline

Lancet I 1962, 827-829

WEHSE, L.

Über die Einwirkung des Tetracyclins auf das Zahnsystem -
Tierexperimentelle Untersuchung -

Med. Diss., Mainz 1968

WEYMAN, J.

Caries Incidence in Teeth with Tetracycline Incorporation

J. Dent. Res. 45 (1966) 1817

WEYMAN, J.

Microscopic Appearances of Tetracycline Deposition in
Human Dentin

J. Dent. Res. 47 (1968) 742-745.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Dr. M. Herrmann, möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, die Anregung und die stets hilfsbereite Unterstützung herzlich danken.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. W. Ehrenberg-Kieckebusch vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Direktor: Prof. Dr. Dr. S. Koller) für ihre Mühe und Arbeit bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

Zu Dank bin ich auch dem Kariesforschungsinstitut verpflichtet, das mir die Tiere, die Käfige und die Räumlichkeiten zur Verfügung stellte.

Den Firmen Abbot-Boehringer, Ingelheim ("Penthrane"), Farbwerke Hoechst ("Reverin") und Pfizer, Karlsruhe ("Terravenös"), danke ich für die Bereitstellung der zur Versuchsdurchführung benötigten Mittel.

L e b e n s l a u f

Am 16. Mai 1946 wurde ich als erstes Kind des Zahnarztes Hans Mayer und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Strübel, in Leonberg/Württ. geboren.

Ostern 1952 trat ich in die Grundschule in Leonberg ein. Nach der Aufnahmeprüfung besuchte ich vier Jahre das Gymnasium in Ehingen/Donau, von wo ich auf das Gymnasium in Korntal überwechselte und 1966 mit dem Abitur abschloß.

Im Wintersemester 1966 begann ich zuerst mit dem Studium der Naturwissenschaften. Zum Sommersemester 1967 führte ich das naturwissenschaftliche Studium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz fort. Nach einer folgenden Umschreibprüfung widmete ich mich dem Zahnmedizinstudium. In Mainz absolvierte ich alle vorklinischen und klinischen Semester und bestand am 23. Juli 1972 das Staatsexamen.

Im Anschluß daran war ich bis zu meiner Einberufung zur Bundeswehr als Assistent in einer freien Praxis tätig. Im Dezember 1973 habe ich meinen Wehrdienst abgeleistet. Später werde ich die Praxis meines Vaters, der im September 1971 verstarb, weiterführen.

